Dr. Rasheed 4/3/2015

Amino Acids Metabolism (2)

السلام عليكم ورحمة الله وبركاته.. بسم الله الرحمن الرحيم

3- بدأنا الكلام عن ال serine المرة اللي فاتت، وقلنا إنه **nonessential**، إزاي ممكن نعمله؟ يا إما من ال phosphoglycerate اللي جاي من glycolysis أو من ال glycine بال Serine Hydroxymethyl Transferase. ده يوريني إنه **glucogenic**؛ ليه؟ لأنه by deamination يتحول إلى pyruvate. ال deamination بيحصل عن طريق ال Serine Dehydratase، وده يحتاج ل PLP as coenzyme.

ال serine مهم للبروتين في حاجتين: 1- بيحصل عليه **glycosylation** يعني يشبك فيه carbohydrate radicle. 2- وبيحصل عليه كمان **phosphorylation** وده بيعمل regulation of enzyme activity.

بالنسبة ل reaction ال Serine hydroxymethyl transferase، أول كاربونتين في ال serine يعملولي glycine. ويتفضل الكاربونة نمرة 3 اللي هي ال β carbon، دي هتروح لل tetrahydrofolate (FH_4) وتعمل methylene tetrahydrofolate ($CH_2=FH_4$) *وبكده ال serine يعتبر من أهم مصادر ال one carbon unit* اللي هندرسها بالتفصيل بعدين. يتفضل إيه من ال β carbon؟ ال OH ودي هتعملي water.

وده اللي إحنا قلناه المرة اللي فاتت..

هنكمل عليه شوية كلام كمان، اللي هو إيه؟

إن ال serine ممكن يتفاعل مع ال homocysteine اللي جاي من ال methionine - لو شلنا ال methyl group (CH_3) من ال methionine يتفضل homocysteine - ويشبكوا مع بعض ونشيل H من ال homocysteine و OH من ال serine يعني نشيل water ونبني مركب عبارة عن الاتنين شابكين في بعض عن طريق ال S of homocysteine؛ اللي هو cystathionine. ال enzyme هنا اسمه Cystathionine Synthase وده زي ما قلنا بيشيل H_2O ويحتاج إلى PLP "Pyridoxal phosphate" اللي بيحتوي على vitamin B_6، اسمه إيه vit B_6؟ Pyridoxine".

بعد ما بنينا cystathionine هنكسره بإضافة المياه ويطلعلي cysteine و homoserine. وهنا بأستعمل enzyme تاني اسمه cytathionase اللي بيحتاج بردو PLP.

طب من ال reaction ده نستنتج إيه؟ أولا إن ال **cysteine is nonessential** لأننا عملناه في جسمنا من ال serine وال homocysteine، <u>بس فيه شرط:</u> ***إن ال methionine يبقى available*** ومن غيره ال cysteine becomes essential. ليه بقى؟ ال methionine بيدي إيه لل cysteine؟ ال sulfur. <u>وفيه شرطين كمان:</u> ***إن يبقى عندي vit. B6 ويكون فيه ال 2 enzymes: Cystathionine synthase و Cystathionase.***

طيب مين اللي عمل ال carbon skeleton of cysteine؟ ال serine. إنما ال methionine بعد ما تحول ل homocysteine إداني إيه؟ only the sulfur.

طيب سمعنا عن ال serine في إيه كمان؟ إنه ممكن يتعمله decarboxylation ويديني ethanolamine بال serine decarboxylase اللي بيحتاج بردو ل PLP ويشيل CO_2 ويتفضل H من ال carboxyl group تروح لل α carbon وتعملي CH_2 والمركب ده سمیناه ethanolamine. طب ال ethanolamine لو ضيفنا له 3 methyl groups على ال nitrogen بتاعه أصبح الناتج choline. فال choline عبارة عن

VISIT…

LANZAROTE Caliente.com

trimethylethanolmine. نجيب منين ال $3CH_3$ دول؟ من ال S-adenosyl methionine (SAM) اللي هو ال active methionine، فلما نشيل منه methyl group يتفضل S-adenosyl homocysteine (SAH). وطبعا محتاجينه 3 مرات عشان محتاجين 3 methyl groups. وال enzyme اللي بنحتاجه هنا اسمه methyltransferase.

طيب ال choline ده لو عملناله oxidation لل alcohol group يديني aldehyde ثم carboxyl ويبقى الناتج بتاعي إيه؟ Glycine Betaine. ***يبقى ناخد بالنا إن ال glycine bataine مش بييجي من ال glycine لأ ده بييجي من ال serine بس لازم الأول نحوله ل ethanolamine ثم choline وبعدين نأكسد ال choline.***

خدوا بالكو من دي. ال methyl group بتاعته دي ممكن تروح ل homocysteine تحوله إلى methionine. It can regenerate methyl group of methionine. لما نشيل ال methyl group من ال glycine betaine يتفضل Dimethyl glycine.

طب نعرف إيه غير كده عن ال serine؟ إن ال serine زي ما أخدنا زمان في ال lipid metabolism مع ال palmitoyl co-A يعملي sphingosine.

ال ethanolamine وال choline وال sphingosine وال serine كلهم بيشاركوا في عمل ال phospholipids بالإضافة ال shingosine بيشارك في ال glycolipids.

ويبقى كده خلصنا كلام عن ال serine.

ننتقل إلى ال glycine..

Glycine is a **nonessential** amino acid. *نظريا ممكن يتعمل ب 3 طرق*، إنما عمليا أهم طريقة من ال serine hydroxymethyl transferase اللي إحنا لسه قايلينه حالا. وده بيشتغل على serine يحوله ل glycine و methylene FH_4 و H_2O. وال reaction ده reversible.

دي الطريقة الرئيسية لبناء ال glycine.

بالإضافة نظريا ممكن يتعمل بال glycine cleavage system وإحنا سمعنا عنه قبل كده، اللي هو بيكسر ال glycine إلى 3 حتت؛ ال **amino group** لوحدها وتطلع ammonia، وال **carboxyl group** لوحدها وتطلع CO_2 ، واللي فاضل ال CH_2 دي لوحدها وتروح لل FH_4 تعمل methylene FH_4 ويبقى هنا ال α carbon هي اللي بتديني one carbon unit. ولما ال CH_2 تشبك في ال FH_4 هنشيل منه 2H على NAD. ال reaction ده المفروض إنه reversible إنما عمليا The balance is towards the breakdown of glycine rather than its synthesis. وهنشوف دليل على ذلك.

طيب الاحتمال التالت لبناء ال glycine: من ال transamination by glyoxylate. ال glyoxylate ده ممكن نجيبه من ال glycine نفسه، بإننا نعمله deamination؛ نشيل ال amino group ونحط بدالها O.وده بيتم عن طريق ال Glycine Oxidase. ال glycine oxidase ده بيعمل إيه؟ الأول يشيل 2H من ال glycine يتشالوا على FAD -اللي بيبقى $FADH_2$ ويدي ال 2H ل O_2 ويعمل H_2O_2- ويتفضل NH ويبقى imino acid بدل ما كان amino acid "بدل ما كان aminoacetate بقى iminoacetate". وبعدين spontaneously بالمياه يديني ammonia وما يعادل ال α-keto acid اللي هو ال glyoxylate. ليه بقول ما يعادل؟ لأنه مش keto لأن ال O على الطرف فيبقى aldehyde. وال glyoxylate بال transamination ممكن أبني منه glycine. بس

بردو ده يعتبر minor source، ليه؟ لأن هو ال glyoxylic acid ده جاي منين؟؟ ماهو من ال glycine فمالوش معنى مش كده. بس هو في الواقع ممكن ييجي من ال hydroxyproline بس دي حاجة minor.

*هل ال glyoxylate ده يعتبر semialdehyde؟

يعتبر semialdehyde لل oxalic acid..

طيب ال glycine is **glucogenic**. إزاي؟ هل عن طريق ال deamination زي باقي ال aa.؟؟ *لأ ال* ***glycine هو ال aa. الوحيد اللي ال deamination بتاعه لا يطلع ketone bodies ولا glucose.*** أمال أعمل منه glucose إزاي؟ إني أحوله إلى serine الأول بال serine hydroxymethyl transferase، فال enzyme ده مهم جدا لل serine metabolism ولل glycine metabolism.

ال glycine له أهمية خاصة في بعض البروتينات زي ال **collagen** وزي ال **immunoglobulins** وده لأن عنده the smallest R radicle اللي هي hydrogen وكأنها مش موجودة. وده بيساعد على إيه بقى بالنسبة لل collagen؟ إن ال polypeptide chains 3 يلفوا على بعض very tightly. وبيخلي كمان ال immunoglobulins تحرك ال polypeptide chain بسهولة عند الحتة اللي بتمسك في ال antigen.

ال glycine catabolism زي ما قلنا من شوية بيبقى أساسا عن طريق ال glycine cleavage system. ولكن ممكن كمان بال glycine oxidase.

ال glycine كمان مهم عشان ال **detoxification of benzoic acid and phenylacetic acid**. ال glycine مع ال benzoic acid بيعمل إيه؟ Hippuric acid. ومع ال phenylacetic acid يعمل phenylaceturic acid.

إحنا قلنا إن ال glycine بال glycine oxidase يديني glyoxylate اللي ولا بيدي glucose ولا ketone bodies. أمال يحصله إيه؟ ممكن يرجع يديني glycine بال glycine transaminase واللي بردو محتاج PLP. ده المصير الرئيسي لل glyoxylate. إنما له مصيرين تانيين أقل أهمية لكن ممكن يبقى لهم أهمية كبيرة تحت ظروف معينة: ممكن ال glyoxylate يحصله oxidation and decarboxylation ويديني Formate واللي بردو يعتبر one carbon unit وهيشبك في ال FH_4 ويعمل Formyl FH_4. ويبقى كده ال glycine is a source of the one carbon unit هنا أو عن طريق ال glycine cleavage system لما إداني methylene FH_4 والاتنين interconvertable وده احتمال جيد.

الاحتمال التاني بقى وهو سيئ إن ال glyoxylate يتأكسد من غير ما يحصله decarboxylation ويديني oxalate وده مضر بالنسبة لي، ليه؟ لأنه أولا مالوش استعمال في جسمي فينزل في ال urine، ونزوله في ال urine ممكن يعملي مشكلة، ليه بقى؟ لأنه بيعمل insoluble calcium oxalate واللي بيعمل envelope shape crystals in urine وكمان stones in the urinary tract. والحصوة دي تسد المجرى البولي ويعمل في الآخر Renal Failure. الكلام ده يحصل إمتى؟ لو كان ال glycine transaminase اللي بيرجع glyoxylate ل glycine ناقص، فال glyoxalate يتجه لل minor pathways. وده بنسميه Primary Hyperoxaluria "مالوش علاج وبيموت في سن صغير". ليه بنسميه primary؟؟ لأن primary زمان كانت بتطلق على الحاجات اللي مش معروف لها سبب اكن إحنا دلوقتي نعرف السبب. وكان بيقابلها Secondary/Alimentary Hyperoxaluria واللي سببها oxalate كتير في ال diet زي السبانخ والفواكه اللي فيها بذرة واحدة زي المانجا بالذات والفراولة.

طيب ال glycine cleavage system هو الأساس في ال catabolism of glycine -قلنا كمان نظريا ممكن بال glycine oxidase إنما ده minor لأنه لو زاد هيبقى مضر ويعمل oxalate كتير- والدليل على كده إن اللي عندهم نقص في ال glycine cleavage system يحصلهم Hyperglycinemia؛ زيادة ال glycine في الدم. لو كان ال glycine oxidase هو الأساس ماكانش حصل hyperglycinemia. وال hyperglycinemia تعمل إيه؟ Mental Retardation في الأطفال. طبعا خدوا بالكو إن أي defect in an enzyme بيبقى منذ الولادة. ممكن تعمل كمان Epilepsy. تعرفوا يعني إيه؟ صرع. ليه؟ لأن صحيح ال glycine is an inhibitory neurotransmitter ولكن it's excitatory على ال higher centers of the brain. وعشان كده بيحصل convulsions في حالات ال hyperglycinemia.

فيه حاجة كمان اسمها Glycinuria، يعني glycine in urine. طبعا في حالات ال hyperglycinemia ممكن يحصل glycinuria إنما فيه نوع تاني من ال glycinuria مافيهوش hyperglycinemia. وده سببه عيب في ال kidney؛ ال transporter بتاعه في ال kidney ناقص فينزل في ال urine. طيب دي يا ترى ليها عيب؟ أيوه. إيه هو بقى؟ ال glycine ده جوه ال renal tubule بيتكسر ويتحول إلى oxalate ويعمل renal stones ودي حاجة بنسميها Nephrocalcinosis لأنه بيكون Calcium oxalate stones in the kidney. وال Nephrocalcinosis ده طبعا يعمل renal failure.

يبقى ال Renal Failure related to glycine metabolism سببه إيه؟ يا إما Nephroclcinosis بتاع ال glycinuria، يا إما ال hyperoxaluria اللي بتحصل مع نقص ال glycine transaminase.

<u>طيب هل فيه أهمية أخرى لل glycine؟ أيوه، زي إيه؟؟</u>

- بيساعد في عمل ال bile salts. قلنا زمان ال cholic acid (bile acid) بيشبك في حاجة من 2: Glycine (75%-80%) أو Taurine (20%-25%) اللي بييجي من ال cysteine.
- ممكن نبني بيه serine زي ما قلنا من شوية بال serine hydroxymethyl transferase.
- ممكن نبني بيه heme وهناخد الكلام ده في ال heme metabolism؛ إن ال glycine مع ال succinyl co-A اللي بييجي من ال citric acid cycle يعمل حاجة اسمها δ aminolevulinic acid (ALA) اللي بيتبني بيه بعد كده ال porphyrin ring.
- مهم لبناء ال Glutathione (γ-glutamyl cyteinyl glycine) وعرفنا قبل كده إزاي نبني "في ال absorption of amino acids".
- مهم لبناء ال creatine اللي هو بيعمل creatine phosphate وبيخزن high energy bonds. أول خطوة في بناء ال creatine: reaction بين ال glycine وال arginine ويعمل حاجة اسمها guanidoacetate.
- مهم لبناء ال purines، ال glycine بيدي carbon نمرة 4 و 5 و 7 في ال purine ring. بالإضافة لو عملنا منه Formyl group (one carbon unit) يخش في carbon نمرة 2 و 8.

أخيرا ال betaine glycine مع إنه مش بييجي من ال glycine إنما هو مهم لل methylation على أي حال.

وكده خلصنا ال glycine metabolism.

ننتقل إلى ال methionine..

ال methionine مالوش metabolism غير لما أعمله activation ويبقى S-adenosyl methionine (SAM) وأتخلص من ال methyl group بتاعته كأول خطوة في ال metabolism.

كيف يتم ذلك؟؟

خدوا بالكو إن إحنا لسه شايفين ال homocysteine بالضبط زي ال methionine ما عدا في إيه؟ SH- بدل SCH_3 .

وبالتالي مالوش أي metabolism طبعا فيما عدا بناء البروتينات إلا بعد ما أحوله ل active methionine (SAM). هأعمل فيه إيه؟ هأشبك adenosine في ال sulfur بتاعه وعشان كده بنحط S في الأول. وال adenosine ده أجيبه منين؟؟ من ATP. ويتفضل إيه من ال ATP لما آخد منه ال adenosine؟ كتير بتغلطوا وتقولوا فاضل ADP + Phosphate!! لكن لأ طبعا أنا لما آخذ adenosine هيتفضل **3 phosphates**. طب إيه هو ال adenosine؛ by the way؟؟ Adenine و ribose. لما ال adenosine يمسك في ال sulfur، ال bond بين ال S وال CH_3 بتبقى high energy bond. وال sulfur كده أصبح tetravalent بعد ما كان divalent فنحط +ve charge. وده بيحصل ب enzyme اسمه methionine adenosyl transferase.
ليه بنسميه كده؟ لأنه بينقل adenosyl radicle من ال ATP إلى ال methionine وبيحتاج **Glutathione** ك stabilizer.

طب قلنا إيه اللي فاضل من ال ATP؟ 3 phosphates، 2 لوحدهم (Pyrophosphate) وواحدة لوحدها (inorganic phosphate). وطبعا زي ما قلنا زمان ال pyrophosphate دي بتتحلل بالمياه إلى 2 phosphates.

طيب عملنا ال SAM وبعدين؟ هنستعمله ك methyl donor. هيديني ال methyl بتاعته لمركبات مختلفة هنسميهم acceptors ويتحول إلى methylated product. مين هم؟ هنقولهم كمان شويه.

طب مين اللي هيقوم بالمهمة دي؟؟ Methyl transferase. هو ده اللي هينقل ال methyl group من SAM ويحوله إلى (SAH) S-adenosyl homocysteine. طب وبعدين؟ نفك ال adenosyl منه ويتفضل homocysteine ب hydrolase enzyme. وبعدين ال homocysteine له سكة من 2: واحدة منهم قلناها خلاص اللي هي مع ال serine عشان يعمل cysteine و homoserine. السكة التانية أرجعه methionine تاني. إزاي؟ أديله methyl group وأشبكها في ال sulfur بتاعه. أجيبها منين ال methyl group دي؟ ممكن أجيبها ب enzyme اسمه methionine synthase واللي بياخدها من methyl vitamin B_{12} (methyl cobalamine)، ويتفضل vitamin B_{12} (cobalamine) وال methyl تروح لل homocysteine تعملي methionine. طب وال vitamin B_{12} يجيب methyl group منين؟؟ من ال methyl tetrahydrofolate (one carbon unit). وده أحد استعمالات ال one carbon unit. خدوا بالكو فيه استعمال تاني قلناه في السكة، إيه هو؟ إن ال formyl FH4 تديني carbon 2 & 8 في ال purine ring. إيه تاني؟ إنه مع ال glycine يعمل serine. فال one carbon unit لها استعمالات كتير هتتجمع في الآخر إن شاء الله. طبعا فيه طريق تاني أحول بيه ال homocysteine ل methionine اللي هو بال glycine betaine.

إذن لو عندي نقص في ال vitamin B_{12} أو methionine synthase أو folic acid أو ال enzyme اللي بيعمل methylene FH_4 أو يحوله إلى methyl FH_4 يحصل إيه؟ مايتحولش ال homocysteine back to methionine. في الحالة دي ال homocysteine يزيد وال methionine يقل.

فنقص أي حاجة من دول -اللي بيساعدوا على بناء ال methionine من ال homocysteine يؤدي إلى نقص في ال methionine وزيادة في ال homocysteine.

طيب إحنا قلنا هنا إن ال methyl group بتروح ل acceptor معين وتعمل methylated product، فما هي أمثلة هذا التفاعل؟؟

- Adrenaline ← Noradrenaline
- Choline ← Ethanolamine
- Creatine ← Guanidoacetate
- Anserine ← Carnosine
- Melatonin ← N-acetyl serotonin
- N-methyl nicotinamide ← Nicotinamide

<u>طب لو عايزين نكمل ال methionine catabolism نكمل بسكة ال homoserine ولا ال cysteine وليه؟</u>

خدوا بالكو لإن دي بردو مجال للخبطة. دلوقتي إحنا وصلنا إن في الآخر عملنا من ال methionine حاجتين: cysteine و homoserine. فهنكمل بال *homoserine* لأن ال carbon skeleton راح لل homoserine أمال إيه اللي راح لل cysteine؟ ال sulfur بس.

طبعا يحصله إيه؟ خدنا الكلام ده زمان. بال Homoserine Dehydratase يشيل مياه ويتحول ل α-iminobutyrate. وبعدين spontaneously ياخد مياه ويتحول ل α-ketobutyrate ويطلع ammonia. ده يعد كده بيحصله oxidative decarboxylation ويتكون propionyl co-A وقلنا إن ده محتاج 3 enzymes و 5 coenzymes؛ مين ال 5 دول؟ NAD و FAD وTPP وCo-ASH و lipoate. "ومانِنساش إن ال α-ketobutyrate ده بييجي كمان من ال threonine". ويبقى كده ال methionine is **glucogenic**.

طيب يبقى اتفقنا إن ال methionine is essential. إزاي وأنا بعمله من ال homocysteine؟ لأن ال homocysteine مابيجيش غير من ال methionine. يعني لو كان لل homocysteine أي مصدر آخر؛ ال methionine كان هيبقى nonessential.

ال methionine كمان بيعملي حاجة اسمها **polyamines** اللي هما spermine و spermidine ودول polycationic؛ مادام فيهم many amino groups وال amino group is cationic. مهمين جدا as growth factors in bacteria and in cell culture و They bind to DNA and stabilize it؛ ليه؟ لأن ال DNA is polyanionic. ده اللي عايزين نعرفه عن ال polyamines.

طيب..

إيه اللي يخلي ال homocysteine يزيد عندي؟

فيه احتمال من اتنين..

يا إما مش قادر أعمل methylation لل homocysteine وأحوله ل methionine. نتيجة نقص folic acid أو B_{12} أو B_6 أو methionine synthase أو Methylene Tetrahydrofolate Reductase (MTHFR).
وفي الحالة دي ال methionine يقل وال homocysteine يزيد.

يا إما catabolism defect، نتيجة إيه؟ نقص B_6 أو Cystathionine Synthase، فال homocysteine هيزيد لأنه مش هيكمل ال catabolism.

مين يزود ال homocysteine أكتر؟ نقص ال methylation ولا ال catabolism؟؟ طبعا نقص التكسير هو الأساس. لو ال remethylation هو اللي ناقص؛ ده مايمنعش إن ال homocysteine يكمل تكسير. صحيح هيزيد عن العادي شوية. إنما لو التكسير مش موجود، لازم ال homocysteine يزيد markedly. آه شوية بيتحولوا ل methionine إنما بردو هيحصل marked hypercysteinemia و homocystinuria ودي ال classic homocystinuria.

ونكمل المرة الجاية إن شاء الله...